

Jüvenil İdiyopatik Artritli Hastalarda Serum İnterlökin-6 Seviyesi ve Büyüme Hızı

Interleukin-6 Concentrations and Growth Velocity in Juvenil Idiopathic Arthritis

Gonca KILIÇ YILDIRIM,^a
Nilgün ÇAKAR,^{b,c}
Murat KIZILGÜN,^d
Nermin UNCU,^{b,c}
Banu ÇELİKEL ACAR^{b,c}

^aÇocuk Beslenme ve Metabolizma BD,
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Eskişehir

^bÇocuk Nefroloji BD,
^cRomatoloji BD,
^dBiyokimya BD,
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Hematoloji Onkoloji Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 07.04.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 16.09.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Gonca KILIÇ YILDIRIM
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD,
Eskişehir,
TÜRKİYE/TURKEY
goncaklich@yahoo.com

ÖZET Amaç: Jüvenil idiyopatik artrit (JİA) hastalarında büyüme hızının inflamasyon bulguları, hastalık aktivasyonu, interlökin-6 (IL-6) ve tedavi ile olan ilişkisini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 64 JİA tanılı hasta alındı. İnaktif hastalık ve klinik remisyon kriterleri, başlangıçta ve izlem süresince Wallace ve ark.nın belirlediği kriterlere göre saptandı. Antropometrik veriler Dünya Sağlık Örgütü standartlarına göre değerlendirildi. Büyüme hızı (cm/6 ay), başlangıç ve altı ay sonraki ölçümler arası farkın geçen süreye bölünmesi ile hesaplandı. Değerler kronolojik yaşa göre standart sapma (Z skoru) şeklinde ifade edildi. Z skoru -2 SD altındaki değerler düşük uzama hızı olarak tanımlandı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ≥ 20 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) ≥ 1 mg/dL ve serum IL-6 düzeyi ≥ 17 pg/mL değerleri artmış olarak değerlendirildi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, hastalık başlangıç yaşları, ortalama takip süreleri, hastalık alt tipleri ve aldıkları tedaviler kaydedildi. Klinik ve laboratuvar değerlendirme ilk değerlendirmeden altı ay sonra tekrarlandı. **Bulgular:** Otuz üç (%51,6) hasta kız, 31 (%48,4) hasta erkek cinsiyette idi. Hastalık tiplerine göre en fazla oligoartiküler JİA bulundu (n=27; %42,2). Aktif hastalık dönemlerinde ESH, CRP ve IL-6 değerleri yüksek olarak saptandı. Düşük büyüme hızı sıklığı %23,4 idi; glukokortikoid tedavisi ve uzun süreli hastalık ile ilişkili bulundu. Serum ESH, CRP ve IL-6 düzeyleri büyüme hızı ile ilişkili bulunmadı. **Sonuç:** JİA tanılı hastalarda düşük büyüme hızı sıklığı yüksektir. Hastalarımızda düşük büyüme hızı literatürle benzer şekilde bulunmuştur. Hastaların izleminde kullanılan inflamasyon parametrelerinin hâlâ önemini koruduğu, hastalığın aktivite belirteci olarak IL-6 düzeyinin de anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır. Bu hastalarda glukokortikoid maruziyeti büyüme üzerine olumsuz etkili ana faktör gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Artrit, jüvenil romatoid; büyüme; interlökin-6

ABSTRACT Objective: To evaluate associations of growth velocity with inflammatory markers, disease activity, interleukin-6 (IL-6) levels and treatments in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). **Material and Methods:** Sixty four patients with JIA participated in the study. Inactive disease and clinical remission criterias were determined at baseline assessment and during the follow up according to criteria of Wallace et al. Anthropometric data were classified according to the World Health Organization standards. Growth velocity (cm/6 months) was defined by the difference between baseline and 6 months later measures, divided by follow up time. Values was expressed as standard deviation (Z score) according to chronological age. Values below the Z score ≤ -2 were considered low growth velocity. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) ≥ 20 mm/h, C-reactive protein (CRP) ≥ 1 mg/dL and serum concentrations of IL-6 ≥ 17 pg/mL were considered elevated. Patients' ages, gender, age at onset, mean follow-up period, the disease subtypes and treatment were recorded. Clinical and laboratory assessments were repeated 6 months after the first assessment. **Results:** Thirty-three (51.6%) patients were female, 31 (48.4%) patients were male gender. In period of active disease, ESR, CRP and IL-6 levels were significantly higher. The prevalence of low growth velocity was found to be 23.4% and it was associated with glucocorticoid treatment and longer disease duration. Elevated ESR, CRP and IL-6 levels were not found to be associated with growth velocity. **Conclusion:** Low growth velocity is highly prevalent in children with JIA. Low growth velocity rate in our patient's with JIA were found similar to the literature. It was found that conventional inflammation parameters still keep their importance in following the patients with JIA. Serum IL-6 level as a marker of disease activity is significant like CRP and ESR levels. Glucocorticoid exposure appears to be the main negative factor on growth in these children.

Key Words: Arthritis, juvenile rheumatoid; growth; interleukin-6

doi: 10.5336/pediatr.2015-45505

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2015;24(4):131-7

Jüvenil idiyopatik artrit (JİA), çocukluk çağı'nın en sık görülen romatizmal hastalığıdır. Bir veya daha fazla eklemde altı hafta veya daha fazla süre mevcut olan ve 16 yaş öncesinde başlayıp, belirlenebilen bir nedeni olmayan artrit olarak tanımlanmaktadır. Hastalık süregelen eklem tutulumu ile seyretmekle birlikte, artrit dışında ateş, döküntü, kardit, üveit, pulmoner tutulum gibi eklem dışı sistem tutulumları da görülebilmektedir.^{1,2} Patogeneizde hücrel ve humoral immün sistemde anormallikler bildirilse de kronik inflamasyonun nedeni hâlâ belirlenememiştir.^{3,4} Proinflamatuvar sitokinlerin bu hastalıkta önemli olabileceği ileri sürülmektedir.^{5,6}

İnterlökin-6 (IL-6), başlıca monositlerden ve makrofajlardan olmak üzere fibroblastlar, endotel hücreleri, T ve B-lenfositler ve keratinositlerden salgılanan bir glikoproteindir. B-hücre farklılaşması, karaciğer hücrelerinde akut faz proteinlerinin sentezi, T-hücrelerinde IL-2 ve IL-2 reseptörlerinin proliferasyon ve farklılaşması, hematopoietik öncül hücrelerde IL-3'e bağlı multipotansiyel koloni hücre formasyonunun artması, trombopoetin faktör olarak megakaryositlerin matürasyonu, mezanşiyal hücre büyümesinin ve keratinositlerde büyümenin indüklenmesi başlıca biyolojik aktiviteleridir.⁷ Sistemik JİA'nın patogenezinde IL-6'nın büyük bir rol oynadığı gösterilmiştir.^{5,8,9} IL-6'nın JİA'daki rolü ilk kez, 1998 yılında Keul ve ark.nın serum IL-6 seviyesinin sistemik JİA'da diğer alt gruplara göre daha yüksek olduğunu göstermeleri ile ortaya çıkmıştır.¹⁰

Büyüme geriliği, JİA gibi kronik inflamasyon ile karakterize birçok hastalığın sık rastlanan bir komplikasyonudur. Hastaların çoğunda lineer büyüme geri kalır. Bu durum aktif hastalık, yetersiz beslenme ve tedavide kullanılan kortikosteroidlere bağlı olabilmektedir. Aktif hastalığın kontrol altına alınması ve remisyonu ile birlikte normal büyüme yakalanabilir. İnflamatuvar sitokinlerden IL-6'nın da kronik olarak fazla üretilmesi lineer büyümeyi olumsuz etkileyen faktörlerden biridir ve düşük büyüme hızı ile ilişkilidir.¹¹ Yüksek IL-6 düzeylerinin hayvan modellerinde büyüme üzerine negatif etkilerinin olduğu gösterilmiştir.^{12,13}

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP), JİA tanılı hastalarda aktif hastalık ve inflamasyon döneminde yüksek bulunur. Bu iki parametre tedavinin etkinliğini takip etmekte yararlıdır.

Bu çalışmada, hastanemizde takipli JİA hastalarında hastalık aktivitesi, akut faz reaktanları ve IL-6 konsantrasyonu ile büyüme hızı arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Şubat 2010-Mart 2011 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Büyük Çocuk Servisleri ve Nefroloji-Romatoloji polikliniklerinde yürütülmüştür. Çalışmaya yaş ortalaması $11,94 \pm 4,45$ yıl olan 64 JİA tanılı hasta (33'ü kız, 31'i erkek) alınmıştır. Çalışma hastane etik komitesi tarafından onaylanmış ve Helsinki Deklarasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır. JİA tanısı ve sınıflaması Uluslararası Romatoloji Birliği [International League of Association for Rheumatology (ILAR)]'nin JİA tanı kriterlerine göre yapılmıştır.¹⁴ Akut enfeksiyonu olanlar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, hastalık başlangıç yaşları, ortalama izlem süreleri, hastalık alt tipleri ve aldıkları tedaviler ile ESH, CRP ve IL-6 değerleri kaydedilmiştir. Klinik ve laboratuvar değerlendirme ilk değerlendirmeden altı ay sonra tekrarlanmıştır.

Hastalık, ilaç tedavisine rağmen etkilenen eklem sayısında artış olmuş ise aktif olarak kabul edilmiştir. İnaktif hastalık ve klinik remisyona kriterleri Wallace ve ark.nın belirlediği kriterlere göre değerlendirilmiştir (Tablo 1).¹⁵

Antropometrik veriler Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) standartlarına göre değerlendirilmiştir. Hastalar, çıplak ayak ve aynı hasta kıyafeti ile tartı üzerine alınmışlardır. Boy bir stadiometre ile hastalar çıplak ayak üzerinde iken ayakları bitişik ve duvara yapışık şekilde ölçülmüştür. Büyüme hızı (cm/6 ay), başlangıç ve altıncı aylar arasında farkın geçen süreye bölünmesi ile hesaplanmıştır.

TABLO 1: İnaktif hastalık ve klinik remisyon kriterleri.

İnaktif hastalık
Aktif eklem tutulumunun olmaması
JİA'yı düşündürecek ateş yüksekliği, döküntü, serozit, splenomegali ya da jeneralize lenfadenopati olmaması
Aktif üveit olmaması
Normal ESH ya da CRP (eğer ikisi de test edildi ise her ikisinin de normal olması)
Hekimin global değerlendirmesi hiçbir hastalık aktivitesi göstermemesi
Klinik remisyon
İlaçlı klinik remisyon: Hasta tedavi alırken (artrit, üveit tedavileri gibi) inaktif hastalık için kriterlerin kesintisiz olarak minimum altı ay boyunca karşılanması
İlaçsız klinik remisyon: Hasta tedavi almaz iken (artrit, üveit tedavileri gibi) inaktif hastalık için kriterlerin kesintisiz olarak minimum 12 ay boyunca karşılanması

JİA: Jüvenil idiyopatik artrit, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein.

Değerler kronolojik yaşa göre standart sapma (Z skoru) veya standart deviasyon skoru (SDS) şeklinde ifade edilmiştir. Z skoru şu şekilde hesaplanmıştır:

Ölçülen değer-Yaş/cins için medyan değer
Yaş/cins için standart sapma

Hastaların altı ay ara ile ESH, CRP, IL-6 düzeyleri kaydedilmiştir. IL-6 değeri üretici firmasının önerdiği referans değerleri kullanılarak belirlenmiştir (üretici firma Seac/RADİM, cihaz adı AliseiQs, Roma-İtalya). ESH 20 mm/saat, CRP 1 mg/dL ve IL-6 17 pg/mL üzerindeki değerler yüksek, altındaki değerler normal olarak değerlendirilmiştir. Serum IL-6 düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak, CRP nefelometre yöntemiyle çalışılmıştır.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Sürekli veriler ortalama \pm standart sapma olarak, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk testinden yararlanılmıştır. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişkinin yönü ve büyüklüğünün belirlenmesi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için ise Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson kesin (exact) ki-kare

ve Fisher's kesin (exact) ki-kare analizleri kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 programından yararlanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri kriter kabul edilmiştir.

BULGULAR

Altmış dört hastanın 33 (%51,6)'ü kız, 31 (%48,4)'i erkek idi. Hastaların yaş ortalaması $11,93 \pm 4,45$ (2-20 yaş) yıl, ortalama tanı yaşı $6,84 \pm 4,06$ yıl ve ortalama izlem süreleri $5,15 \pm 3,93$ yıl olarak bulundu. Hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de görülmektedir. Hastalık tiplerine göre en fazla oligoartiküler JİA (n=27; %42); hastalık aktivitesine göre başlangıçta ve altıncı ayda en fazla ilaçlı klinik remisyon kriterlerini karşılayan hastalar (0. ayda n=34; %53,1, altıncı ayda n=38; %59,4) olarak saptandı (Tablo 2).

Aktif hastalık dönemlerinde ESH, CRP ve serum IL-6 değerleri anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 3). Başlangıçta hastalık aktivitesi ile düşük kilo arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p = 0,012$).

IL-6 seviyeleri ve büyüme hızı ile hastalık alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Hastalığın aktif dönemlerinde IL-6 seviyelerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 3). Hastalık alt tiplerine göre bakıldığında başlangıçta ve altıncı ayda poliartiküler tip JİA'da IL-6 seviyeleri daha yüksek saptandı, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4). IL-6 düzeyleri ve uzun süreli hastalık

TABLO 2: Hastaların hastalık alt tiplerine göre demografik özellikleri.

Hastalık alt tipi	Oligoartiküler n=27	Uzamış oligoartiküler n=3	Poliartiküler n=18	Sistemik n=14	Psöriyatik n=2	Toplam n=64	p
Cinsiyet, n(%)							0,286 ^a
Kız	13 (48,1)	3 (100)	11 (61,1)	5 (35,7)	1 (50)	33 (51,6)	
Erkek	14 (51,9)	0 (0,0)	7 (38,9)	9 (64,3)	1 (50)	31 (48,4)	
Yaş ort. ± SS (yıl)	11,31±4,91	11,00±1,00	14,25±3,67	10,71±4,12	9,5±4,94	11,93±4,45	0,123 ^b
Tanı yaşı ort. ± SS (yıl)	6,72±3,96	3,33±2,08	8,14±4,13	6,21±4,42	6,5±2,12	6,84±4,06	0,357 ^a
İzlem süresi ort. ± SS (yıl)	4,71±3,88	7,66±3,05	6,11±3,48	4,55±4,75	3,00±2,82	5,15±3,93	0,257 ^c
Hastalık aktivitesi (0. ay), n (%)							0,683 ^a
Aktif	10 (37)	3 (100)	6 (33,3)	5 (35,7)	0 (0,0)	24 (37,5)	
İlaçlı klinik remisyon	15 (55,6)	0 (0,0)	10 (55,6)	7 (50)	2 (100)	34 (53,1)	
İlaçsız klinik remisyon	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,2)	0 (0,0)	2 (3,1)	
İnaktif	1 (3,7)	0 (0,0)	2 (11,1)	1 (7,1)	0 (0,0)	4 (6,3)	
Hastalık aktivitesi (6. ay), n (%)							0,716 ^a
Aktif	6 (22,2)	2 (66,7)	5 (27,8)	6 (42,9)	1 (50)	20 (31,3)	
İlaçlı klinik remisyon	19 (70,4)	1 (33,3)	11 (61,1)	6 (42,9)	1 (50)	38 (59,4)	
İnaktif	2 (7,4)	0 (0,0)	2 (11,1)	2 (14,3)	0 (0,0)	6 (9,4)	

^a: Pearson kesin (exact) ki-kare analizi; ^b: Tek yönlü varyans analizi (ANOVA); ^c: Kruskal-Wallis H testi.
ort. ± SS: ortalama ± standart sapma.

arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (0. ayda p=0,643, 6. ayda p=0,245; p değerleri tabloda gösterilmedi).

Tüm hastaların ortanca uzama hızı 1,9 (0-8) cm/6 ay iken; erkeklerin ortanca uzama hızı 2 (0-8) cm/6 ay ve kızların ortanca uzama hızı 1,5 (0-5) cm/6 ay olarak bulundu. Kızlar ile erkekler arasında ve başlangıç ile altıncı ay arasında uzama hızları açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,326, p=1,00). Boy açısından düşük Z skoru (Z skoru ≤-2 SD) prevalansı 0. ayda %23,4 (n=15), altıncı ayda %20,3 (n=13) olarak bulundu. Tanı yaşı ile büyüme hızı arasında ters yönlü orta derecede bir ilişki saptandı (p<0,001; r=-0,445). Başlangıçta Z skoru ≤-2 SD bulunan 15 hastadan sekizi aktif, yedisi ilaçlı klinik remisyonunda olan hastalardı. Düşük Z skoru ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (0. ay p=0,127, altıncı ay p=0,207) (Tablo 3). Boy Z skoru ile IL-6 ve akut faz reaktanları arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamsızdı (veriler gösterilmedi).

Başlangıçta ve altıncı ayda steroid tedavisi alanlarda IL-6 düzeylerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (0. ay p=0,008; 6. ay p=0,038). Sıfırıncı ayda steroid tedavisi alan 11 hastanın altısında Z skoru ≤-2 SD, altıncı ayda ise 12 hastadan

yedisinde Z skoru ≤-2 SD olarak saptandı. Sistemik steroid tedavisi alanlarda büyüme hızı düşük saptandı (0. ay p=0,015; 6. ay p=0,001) (Tablo 5, 6). Sıfırıncı aydaki steroid tedavisi alan hastalarda düşük büyüme hızı riski steroid tedavisi almayanlara göre 3,92 kat [OR=3,92 (%95 1,391-11,050)], altıncı ayda ise 5,49 kat [OR=5,49 (%95 2,076-14,52)] artmış olarak bulundu.

TARTIŞMA

Bütün kronik seyirli hastalıklarda olduğu gibi, büyüme ve gelişme JİA'lı çocuklarda da olumsuz etkilenmektedir. Bu hastalarda boy kısalığı oranı %10,4-41,0 arasında değişmektedir.¹⁶⁻¹⁹ JİA'lı hasta grubumuzda, yaşlara göre büyüme hızı ve hastaların büyümesini etkileyen faktörlerin hastalık aktivitesi, akut faz reaktanları, IL-6 seviyeleri ve aldığı tedaviler ile ilişkisi değerlendirilmiştir. JİA'lı hastalarda boyda düşük uzama hızı oranının %10-20 arasında olduğu bildirilmektedir.^{11,20} Çalışmamızda da benzer şekilde boyda düşük uzama hızı (boy Z skoru ≤-2 SD) prevalansı 0. ayda %23,4, altıncı ayda %20,3 olarak bulunmuştur. Saha ve ark.nın çalışmasında, poliartiküler alt tip JİA'lı hastalarda ve daha ağır klinik hastalık aktivitesine sahip hastalarda düşük

TABLO 3: Akut faz reaktanları ve büyüme hızı ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki.

	Gruplar (n=64)				P
	Aktif	İlaçlı klinik remisyon	İlaçsız klinik remisyon	İnaktif	
	Ort.±SS Medyan (Q1-Q3)	Ort.±SS Medyan (Q1-Q3)	Ort.±SS Medyan (Q1-Q3)	Ort.±SS Medyan (Q1-Q3)	
ESH 0. ay ^a	63,62±26,38 61,00 (48,75 - 81,00)	23,08±12,63 19,00 (13,50 - 30,25)	23,00±15,55 23,00 (12,00 - 23,00)	18,00±11,16 17,50 (7,50 - 29,00)	<0,001
ESH 6. ay ^a	66±32,15 61,00 (44,5-94,5)	22,02±11,51 22,00 (14,00-30,00)	-*	16,83±6,11 15,00 (12,7-23,00)	<0,001
CRP 0. ay ^a	4,27±3,39 3,50 (1,13-6,83)	0,37±0,318 0,23 (0,13-0,52)	0,24±0,056 0,24 (0,20-0,24)	1,07±1,82 0,19 (0,19-2,90)	<0,001
CRP 6. ay ^a	5,87±5,82 3,60 (1,34-9,12)	0,51±0,46 0,38 (0,16-0,70)	-*	0,36±0,29 0,30 (0,12-0,57)	<0,001
IL-6 0. ay ^a	157,38±475,73 39,28 (11,55-81,82)	30,06±157,11 0,00 (0,00-0,00)	0,00±0,00	19,44±36,47 1,83 (0,00-56,48)	<0,001
IL-6 6. ay ^a	170,41±387,44 44,17 (11,76-145,48)	9,95±20,35 0,00 (0,00-7,49)	-*	8,30±16,32 1,83 (0,00-13,93)	<0,001
Z skor (boy) 0. ay ^a	-1,05±1,19 -0,83 (-2,41-0,01)	-0,97±1,27 -0,88 [-1,52-(-0,319)]	-0,78±1,28 -0,78 [-1,69-(-0,78)]	0,45±0,82 -0,25 (-0,20-1,32)	0,127
Z skor (boy) 6. ay ^a	-0,95±1,24 -0,58 (-2,34-0,09)	-0,96±1,16 -0,86 [-1,52-(-0,25)]	-*	0,08±1,36 -0,08(-0,92-1,09)	0,207
Z skor (kilo) 0. ay ^b	-0,84±1,18 -1,03 [-1,54-(-0,40)]	-0,06±1,164 -0,24 (-0,88-0,57)	-0,72±1,13 -0,72 [-1,53-(-0,72)]	0,57±0,33 0,59 (0,25-0,88)	0,012
Z skor (kilo) 6. ay ^b	-0,69±1,32 -1,00 (-1,53-0,12)	-0,29±1,15 -0,46 (-1,20-0,35)	-*	0,18±0,89 0,3 (-0,59-0,90)	0,234

Ort. ± SS: Ortalama ± Standart Sapma; ^a Kruskal Wallis testi; ^b Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA); * Altıncı ayda ilaçsız klinik remisyonunda hasta bulunmamaktadır. p<0,05 anlamlı.

TABLO 4: İnterlökin-6 ile hastalık alt tipi ve aktivitesi arasındaki ilişki.

		IL-6 (0. ay)	p*	IL-6 (6. ay)	p*
		Ort±SS		Ort±SS	
Hastalık alt tipi	Oligoartiküler	13,63±31,20	0,481	11,52±19,01	0,427
	Uzamış oligoartiküler	18,39±31,85		15,29±19,01	(%95 0,417-0,436)
	Poliartiküler	196,23±573		158,59±412	
	Sistemik	65,84±144,58		44,62±75,57	
	Psöriyatik	-		-	
Hastalık aktivitesi	Aktif	157,38±475,73	<0,001	170,41±387,44	<0,001
	İlaçlı klinik remisyon	30,06±157,11		9,95±20,35	
	İlaçsız klinik remisyon	-		-	
	İnaktif	19,44±36,47		8,3±16,32	

* Kruskal-Wallis H testi; - Hasta sayısı yeterli olmadığından atlandı.

Ort. ± SS : Ortalama ± Standart Sapma.

uzama hızı görülme prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.²¹ Bizim çalışmamızda ise büyüme hızı ile başlangıçtaki hastalık alt tipleri ya da hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Hayvan çalışmalarında IL-6'nın büyüme hızı üzerine olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir.¹³ De Benedetti ve Souza, artmış IL-6 düzeylerinin inflamasyon ve daha düşük uzama hızı ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır.^{5,11} Ancak, ça-

TABLO 5: Başlangıçta (0. ay) steroid tedavisi ile Z skoru boy ve IL-6 arasındaki ilişki.

0. ay	Steroid tedavisi		p
	Almayan	Alan	
IL-6 (0. ay)			
<17 pg/mL	n=42 (%79,2)	n=4 (%36,4)	0,008*
>=17 pg/mL	n=11 (%20,8)	n=7 (%63,6)	
Z skor boy (0. ay)			
<- 2 SD	n=9 (%17,0)	n=6 (%54,5)	0,015*
>2 SD	n=44 (%83)	n=5 (%45,5)	

* Fisher's kesin (exact) ki-kare analizi (p<0,05 anlamlı).

TABLO 6: Altıncı ayda steroid tedavisi ile Z skoru boy ve IL-6 arasındaki ilişki.

6. ay	Steroid tedavisi		p
	Almayan	Alan	
IL-6 (6. ay)			
<17 pg/mL	n=39 (%75)	n=5 (%41,7)	0,038*
>=17 pg/mL	n=13 (%25)	n=7 (%58,3)	
Z skor boy (6. ay)			
<= -2 SD	n=6 (%11,5)	n=7 (%58,3)	0,001*
>2 SD	n=46 (%88,5)	n=5 (%41,7)	

* Fisher's kesin (exact) ki-kare analizi (p<0,05 anlamlı).

ışmamızda düşük Z skoru ile IL-6 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde, IL-6 düzeyleri ile düşük büyüme hızı arasında ilişki saptanmayan çalışmalar da bulunmaktadır.^{22,23}

JİA'lı hastalarda aktif hastalık ve inflamasyon döneminde akut faz reaktanlarındaki artış oldukça belirgindir. ESH, CRP ile birlikte tedavinin etkinliğini takip etmekte yararlıdır. Bechtold ve ark., düşük uzama hızı ile inflamasyon göstergeleri olan CRP ve ESH arasında anlamlı ters ilişki saptamışlardır.²⁴ Çalışmamızda ise düşük Z skoru ile akut faz reaktanları ve IL-6 arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Büyüme hızı ile hastalık aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonucun çalışma süresinin altı ay ile kısıtlanmasından dolayı olduğu düşünülmüştür. Hastalığın başlangıcı daha erken yaşlarda olanlarda büyüme hızı daha yavaş olarak değerlendirilmiştir.

Souza ve ark., poliartiküler ve sistemik JİA'lı hastalarda IL-6 düzeylerini anlamlı olarak yüksek saptamış ve bu hastaların boylarının daha kısa ve daha düşük büyüme hızına sahip olduklarını göstermişlerdir.¹¹ Çalışmamızda ise IL-6 seviyeleri ve büyüme hızı ile hastalık alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hastalığın aktif dönemlerinde IL-6 seviyelerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıdır.

Souza ve ark., hastalığın süresi arttıkça IL-6 düzeylerinin yüksek bulunma sıklığının da arttığını gözlemlemişlerdir.¹¹ Polito ve ark., hastalığın süresinin uzamasının ve daha yüksek düzeyde işlevsel tutulumun büyüme hızında gerileme için risk faktörleri olduğunu göstermişlerdir.²⁵ Bizim çalışmamızda ise IL-6 düzeyleri ve uzun süreli hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Büyüme geriliğini ağırlaştırabilen diğer bir etken de glukokortikoidlerin kullanımudur. JİA'lı hastalarda büyüme hızı ile ilgili yapılmış çok az sayıda çalışma vardır ve büyüme hızındaki azalmanın inflamatuvar aktivite, glukokortikoidler ile tedavi ve IGF-1 düzeylerinde düşüklük ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{16,17} Çalışmamızda da glukokortikoidlerin boy kısalığı ile ilişkili olduğu görülmüştür. Steroid tedavisi alanlarda büyüme hızı düşük ve IL-6 düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Sıfırıncı ayda steroid tedavisi alan 11 hastanın altısında Z skoru \leq -2 SD, altıncı ayda ise 12 hastadan yedisinde Z skoru \leq -2 SD olarak saptanmıştır. Aldığı tedavilerden bağımsız olarak değerlendirildiğinde, hastaların boy uzama hızı ile IL-6 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu bizim çalışmamızda, glukokortikoidlerin JİA'lı hastalarda uzamayı etkileyen önemli bir olumsuz etken olduğunu göstermektedir. Glukokortikoid tedavisi ve kısa boy arasındaki ilişki ile ilgili karşıt görüşler de mevcuttur.^{18,19} Polito ve ark., hiç steroid tedavisi almamış hastalarda da uzamanın etkilendiğini bildirmişlerdir.²⁵ Diğer çalışmalar da dikkate alındığında, JİA'lı çocuklarda uzama hızını korumada kortikosteroidlerden kaçınmak kadar inflamasyonun agresif kontrolünün de önemli olduğu düşünülmektedir.

SONUÇ

JİA'da aktif hastalık periyodları süresince lineer büyüme genellikle geri kalmaktadır. Çalışmamızda düşük büyüme hızı oldukça yaygın olarak bulunmuştur. Boy uzaması üzerine olumsuz etkili iki önemli faktör olarak, steroid tedavisi ve uzun süreli hastalık saptanmıştır. Artmış CRP ve ESH düzeylerinin hastalık aktivitesinin erken dönem bulgularını tespit etmede kullanılan değerli tetkikler oldukları bir kez daha vurgulanmıştır. Yüksek düzeyde akut faz reaktanları düşük boy Z skoru ile

ilişkili bulunmamıştır. Çalışmamızda da görüldüğü gibi, JİA'lı hastaların takibinde kullanılan inflamasyon parametrelerinin hâlâ önemini koruduğu, hastalığın aktivite belirteci olarak IL-6 düzeyinin de CRP ve ESH gibi anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Teşekkür

İstatistiksel değerlendirmede yardımlarını esirgemeyen Osmangazi Üniversitesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Muzaffer Bilgin'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Petty RE, Cassidy JT. Chronic arthritis. Textbook of Pediatric Rheumatology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company; 2005. p.206-341.
- Lipnick RN, Tsokos GC, Magilavy DB. Immun abnormalities in the pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1991;17(4):843-57.
- Woo P, Wedderburn LR. Juvenile chronic arthritis. *Lancet* 1998;351(9107):969-73.
- Moore TL. Immunopathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11(5):377-83.
- De Benedetti F, Robbioni P, Massa M, Viola S, Albani S, Martini A. Serum interleukin-6 levels end joint involvement in polyarticular and pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10(5):493-8.
- Yılmaz M, Kendirli SG, Altıntaş D, Bingöl G, Antmen B. Cytokine levels in serum of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2001;20(1):30-5.
- Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine-40 years in immunology. *Annu Rev Immunol* 2005;23:1-21.
- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014;6(10):a016295.
- Guo L, Lu MP, Tang YM, Teng LP, Xu YP, Zou LX, et al. Serum cytokine levels in children with newly diagnosed active systemic juvenile idiopathic arthritis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2014;16(12):1241-4.
- Keul R, Heinrich PC, Müller-newen G, Müller K, Woo P. A possible role for soluble IL-6 receptor in the pathogenesis of systemic onset juvenile chronic arthritis. *Cytokine* 1998;10(9):729-34.
- Souza LS, Machado SH, Brenol CV, Brenol JC, Xavier RM. Growth velocity and Interleukin 6 concentrations in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2008;35(11):2265-71.
- De Benedetti F, Alonzi T, Moretta A, Lazzaro D, Costa P, Poli V, et al. Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation. *J Clin Invest* 1997;99(4):643-50.
- De Benedetti F, Meazza C, Martini A. Role of interleukin-6 in growth failure: an animal model. *Horm Res* 2002;58 Suppl 1:24-7.
- Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhettag E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25(10):1991-4.
- Wallace CA, Ruperto N, Giannini E; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(11):2290-4.
- García-Consuegra Molina J, Merino Muñoz R, Lama More R, Coya Viña J, Gracia Bouthelie R. Growth in children with juvenile idiopathic arthritis. *An Pediatr (Barc)* 2003;58(6):529-37.
- Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur AM. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol* 2002;29(6):1296-300.
- Wang SJ, Yang YH, Lin YT, Yang CM, Chiang BL. Attained adult height in juvenile rheumatoid arthritis with or without corticosteroid treatment. *Clin Rheumatol* 2002;21(5):363-8.
- Souza L, Machado SH, Bredemeier M, Brenol JC, Xavier RM. Effect of inflammatory activity and glucocorticoid [corrected] use on nutritional variables in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2006;33(3):601-8.
- Bechtold S, Simon D. Growth abnormalities in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2014;34(11):1483-8.
- Saha MT, Verronen P, Laippala P, Lenko HL. Growth of prepubertal children with juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr* 1999;88(7):724-8.
- Rooney M, David J, Symons J, Di Giovine F, Varsani H, Woo P. Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34(5):454-60.
- Mangge H, Kenzian H, Gallistl S, Neuwirth G, Liebmann P, Kaulfersch W, et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes. *Arthritis Rheum* 1995;38(2):211-20.
- Bechtold S, Ripperger P, Häfner R, Said E, Schwarz HP. Growth hormone improves height in patients with juvenile idiopathic arthritis: 4-year data of controlled study. *J Pediatr* 2003;143(4):512-9.
- Polito C, Strano CG, Olivieri AN, Alessio M, Iammarrone CS, Todisco N, et al. Growth retardation in non-steroid treated juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1997;26(2):99-103.